

Lima, Junio 2020

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 15-2020

Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

Actualización al 05 de junio de 2020



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

Actualización al 05 de junio de 2020

Ciudad de Lima / Perú / junio 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Serpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Jefatura del INS y del Viceministerio de Salud Pública del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autores:

Karen Huamán¹

Revisión:

Nora Reyes Puma ¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) Actualización al 05 de junio de 2020. Elaborado por Karen Huamán. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Revisión Rápida N° 15-2020.

Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

Actualización al 05 de junio de 2020

Serie Revisiones Rápidas N° 15-2020

Página 5 de 31

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE.....	7
RESUMEN EJECUTIVO.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO.....	12
III. MÉTODO.....	12
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES.....	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	20
VIII. FINANCIAMIENTO	20
IX. REFERENCIAS	20
X. ANEXOS.....	23
ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	23
ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	26
ANEXO 3. LISTADO DE ESTUDIOS EXCLUIDOS	27
ANEXO 4. CALIDAD METODOLÓGICA DE REVISIONES SISTEMATICAS (AMSTAR 2).....	29
ANEXO 5. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios incluidos en RS para COVID-19 usando Newcastle–Ottawa Scale reportado por Zhikang Ye et al 2020.....	31

MENSAJES CLAVE

- El uso de corticoides en el tratamiento adyuvante de COVID-19 severo y crítico es controversial en relación a la utilidad de estos en la respuesta inflamatoria y el daño pulmonar, sin embargo, podría estar asociado a una mayor mortalidad, riesgo de infección bacteriana o resistencia antiviral.
- Una revisión sistemática con metanálisis de confianza alta y un estudio observacional fueron identificados respecto al uso de corticoides en los casos severos y críticos de COVID-19.
- La revisión sistemática sugiere que podría existir un beneficio en la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 y SDRA. Sin embargo, para los casos severos sin SDRA el efecto es incierto, en ambos casos la evidencia es de muy baja calidad metodológica.
- En la evidencia proveniente de un estudio observacional se sugiere que en pacientes con cuadro clínico severo y crítico, no existiría beneficio al administrar corticosteroides, al ajustar los datos la mortalidad podría incrementarse con el uso de la intervención.
- La evidencia acerca de beneficio real con el uso de corticosteroides en los casos severos es incierta. Tanto para los casos severos y críticos los estudios fueron de baja a muy baja calidad.
- El ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) de la Universidad de Oxford, evalúa una serie de tratamientos potenciales para COVID-19, incluyendo las dosis bajas de dexametasona, el 16 de junio de 2020, publicó una declaración de sus investigadores principales, donde mencionan que en una evaluación preliminar de resultados el uso de dexametasona redujo la mortalidad a 28 días con una

tendencia mayor en pacientes que requieren uso de ventilación mecánica. Aunque, no encontraron beneficio en pacientes que no requirieron de oxígeno, cabe resaltar que todos los pacientes estudiados se encontraban hospitalizados.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 (anteriormente denominado “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”) fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019¹. El 11 de marzo de 2020 fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a la fecha a nivel mundial. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte^{2,3}. Actualmente no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente a COVID-19 existiendo la necesidad de desarrollar un tratamiento específico para COVID-19 para aliviar los síntomas y reducir la mortalidad. Por otro lado, se ha discutido el efecto en la mortalidad con la administración de corticoides en lesiones pulmonares o Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA) como una complicación de la enfermedad. Sin embargo, su rol en etapas avanzadas y su utilidad en la respuesta inflamatoria y el daño pulmonar puede ser limitada, además, podría estar asociado a una mayor mortalidad, riesgo de infección bacteriana o resistencia antiviral⁴. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, la presente revisión tiene como fin actualizar la evidencia disponible respecto al pulso de corticoides como terapia adyuvante para frenar la respuesta inflamatoria presentada en COVID-19.

OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre el uso de corticoides para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID – 19).

METODOLOGÍA

Se plantearon una pregunta PICO a ser abordada, *¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de corticoides como tratamiento adyuvante para la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)?* Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, la Base de datos de publicaciones sobre

Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

*Actualización al 05 de junio de 2020
Serie Revisiones Rápidas N° 15-2020
Página 9 de 31*

coronavirus de OMS y OPS y medRxiv teniendo como fecha de búsqueda del 22 de abril de 2020 (mes del último reporte elaborado por UNAGESP-INS) hasta el de junio de 2020. Se seleccionaron estudios en humanos, correspondientes a revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Ante la ausencia de ensayos clínicos, se seleccionaron estudios de cohorte o caso-control (priorizando este orden). Según fuera aplicable y de acuerdo al diseño de estudios, se evaluó la calidad de la evidencia identificada.

RESULTADOS

Principales hallazgos

La búsqueda sistemática identificó 222 estudios, luego de eliminar 50 duplicados, 172 estudios fueron tamizados mediante título y resumen, 12 fueron seleccionados para lectura de texto completo y solo 3 respondieron a la pregunta. Una revisión sistemática y metanálisis de confianza alta (AMSTAR 2: 15/16), y dos estudios observacionales, el estudio de Wang 2020 se encontraba incluido dentro de la RS por lo que no se describe independientemente.

La revisión sistemática reporta que al comparar el uso de corticoides con su no uso, podría existir una reducción en la mortalidad (HR 0,41; IC 95%: 0,20 a 0,83), la evidencia para este desenlace fue de muy baja calidad (1 cohorte). El metanálisis sugiere que el uso de corticoides podría incrementar la mortalidad comparado con el grupo que no recibió la intervención (HR 2.30; IC 95% 1.00 a 5.29), no hubo heterogeneidad entre los estudios, además, podría estar asociado con diseminación viral prolongada, evidencia de muy baja calidad. En la RS, un estudio de cohorte también reportó un incremento de la mortalidad o ingreso en la UCI con la intervención, dos cohortes sugirieron que el uso de corticosteroides estaba asociado con diseminación viral prolongada, estos estudios fueron de baja calidad.

Una cohorte retrospectiva reportó que el uso de corticoides sistémicos no demostró beneficio en la reducción de la mortalidad tanto en el grupo de casos graves (HR = 1.77, IC 95%: 1.08-2.89, $p = 0.023$), como en el grupo de los casos críticos (HR = 2.07, IC 95%: 1.08-3.98, $p = 0,028$). Al ajustar los datos de acuerdo a las variables, los resultados sugieren que podría incrementar la mortalidad en ambos casos (casos severos: HR 2.83, IC 95%: 1.72 - 4.64; casos críticos: HR 3.02, IC 95%: 1.59 - 5.73).

CONCLUSIONES

- Una revisión sistemática sugiere que podría existir un beneficio en la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 y SDRA. Sin embargo, para los casos severos sin SDRA el efecto es incierto, en ambos casos la evidencia es de muy baja calidad metodológica.
- La evidencia proveniente de un estudio observacional sugiere que en pacientes con cuadro clínico severo y crítico, no existiría beneficio al administrar corticosteroides, al ajustar los datos la mortalidad podría incrementarse con el uso de la intervención.
- La evidencia acerca de beneficio real con el uso de corticosteroides en los casos severos es incierta y con serias debilidades metodológicas.

Palabras clave: COVID-19, corticoides, tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 (anteriormente denominado “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”) fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019¹. El 11 de marzo de 2020 fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a la fecha a nivel mundial. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte^{2,3}. Actualmente no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente a COVID-19 existiendo la necesidad de desarrollar un tratamiento específico para COVID-19 para aliviar los síntomas y reducir la mortalidad. Por otro lado, se ha discutido el efecto en la mortalidad con la administración de corticoides en lesiones pulmonares o Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA) como una complicación de la enfermedad. Sin embargo, su rol en etapas avanzadas y su utilidad en la respuesta inflamatoria y el daño pulmonar puede ser limitada, además, podría estar asociado a una mayor mortalidad, riesgo de infección bacteriana o resistencia antiviral⁴. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, la presente revisión tiene como fin actualizar la evidencia disponible respecto al uso de corticoides como terapia adyuvante para frenar la respuesta inflamatoria presentada en COVID-19.

II. OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre uso de corticoides en el tratamiento adyuvante de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID – 19).

III. MÉTODO

Se realizó una actualización de evidencias para la *Serie REVISIÓN RÁPIDA N° 07-2020 - Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)*.

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de corticoides como tratamiento adyuvante para la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)?

P	Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19
I	Uso de corticoides
C	Placebo o tratamiento estándar
O	Eficacia: mortalidad, estancia en UCI, uso de ventilación mecánica, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios. Seguridad: eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

b. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: Revisiones sistemáticas y Ensayos clínicos. De no identificarse ensayos clínicos, se elegirán estudios observacionales priorizando el siguiente orden: cohorte, caso-control y transversales.
- Estudios desarrollados en humanos con infección por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos o guías clínicas.
- Estudios donde se describa el uso de las intervenciones consideradas, pero sin reportar los desenlaces previstos.

c. Estrategia de búsqueda

Para responder a la pregunta PICO se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) teniendo como fecha de búsqueda del 22 de abril de 2020 (última fecha de búsqueda del informe anterior) hasta el 05 de junio del 2020. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperados. La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1 de este informe.

d. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios identificados mediante la búsqueda sistemática en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

e. Evaluación de calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos fue realizada utilizando una herramienta estandarizada y de referencia internacional de acuerdo al diseño del estudio. Así pues, en el caso de las revisiones sistemáticas fue efectuada con la herramienta AMSTAR 2.⁵ Se reporta el riesgo de los estudios evaluado según las revisiones sistemáticas seleccionadas e incluidas en este informe.

La calidad de la evidencia para cada desenlace fue evaluada en la RS según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales).^{8,9}

De acuerdo al sistema GRADE, existen 04 niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Niveles de evidencia:

Calidad o certeza de la evidencia	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia para cada pregunta PICO fue realizado con el software GRADEpro¹⁰ de acuerdo a los autores de la RS.

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 222 estudios, luego de eliminar 50 duplicados, 172 estudios fueron tamizados mediante título y resumen, 12 fueron seleccionados para lectura de texto completo y solo 3 respondieron a la pregunta ^{11,12,13}. Una revisión sistemática y metanálisis¹¹ de confianza alta (AMSTAR 2: 15/16), y dos estudios observacionales ^{12, 13}, el estudio de Wang 2020¹² se encontraba incluido dentro de la RS¹¹ por lo que no se describe independientemente. Además, se realizó un tamizaje de los estudios incluidos en cada una de las tres revisiones para identificar estudios adicionales no abordados con la búsqueda sistemática

Revisiones sistemáticas

Al evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas mediante AMSTAR 2, la de Ye Zhikang 2020¹¹ reportó CONFIANZA ALTA (15/16) con sólo una debilidad no crítica y ninguna debilidad crítica en el instrumento. Durante la selección a texto completo, se identificaron dos revisiones sistemáticas más ^{14, 15}, sin embargo, al evaluar su calidad metodológica resultaron de confianza críticamente baja, presentando entre 6 a 10 debilidades críticas y no

críticas en el instrumento. (Anexo N° 3). Por ello, se decidió incluir en la presente revisión rápida la evidencia de mejor calidad y con el mayor número de estudios incluidos.

La revisión sistemática y metanálisis de Ye Zhikang 2020¹¹, con el objetivo de abordar evidencias acerca del uso de corticoides en COVID-19, mediante una búsqueda sistemática en 6 bases de datos incluyeron evidencia directa e indirecta sobre SARS y MERS. Por lo que en la presente revisión se incluye solo los resultados reportados para COVID-19. Los autores identificaron 1 estudio observacional en pacientes con COVID-19 y SDRA, y 5 cohortes con COVID-19 pero sin SDRA.

COVID-19 con SDRA

Ye Zhikang 2020¹¹, basado en un solo estudio de cohorte¹⁶ de 84 pacientes, al comparar el uso de corticoides con su no uso, dice que podría existir una reducción de la mortalidad con la intervención (HR 0,41; IC 95%: 0,20 a 0,83), la evidencia para este desenlace fue de muy baja calidad.

Figura 1. Tabla GRADE de resumen de hallazgos sobre el uso de corticosteroides en pacientes COVID-19 con SDRA (Ye Zhikang 2020)¹¹

Outcomes	Relative effects	Absolute effect estimates		Quality of evidence	Plain language summary
		Baseline risk for control group,* %	Difference (95% CI)%		
Mortality	HR 0.41 (95% CI 0.20 to 0.83) Based on data from 84 patients with COVID-19 and ARDS in 1 observational study ⁸	61.8	-29.2 (-44.3 to -6.8)	Very low (serious imprecision)	We are very uncertain of the effect of corticosteroids on mortality
Note: ARDS = acute respiratory distress syndrome, CI = confidence interval, COVID-19 = coronavirus disease 2019, GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, HR = hazard ratio. *Mortality baseline risk from patients with COVID-19 and ARDS without corticosteroid treatment.⁸ [†]Observational study started at low quality of evidence. Although the CI appears narrow, the small sample size and implausibly large effect led to rating down for imprecision.					

COVID-19 grave sin SDRA

Ye Zhikang 2020¹¹, basado en dos estudios de cohorte^{17,18} con 331 pacientes, el metanálisis sugiere que el uso de corticoides podría incrementar la mortalidad comparado con el grupo que no recibió la intervención (HR 2.30; IC 95% 1.00 a 5.29), no hubo heterogeneidad entre los estudios, además, podría estar asociado con diseminación viral prolongada, evidencia de muy baja calidad. Mientras que un estudio de cohorte¹² también reportó un incremento de la mortalidad o ingreso en la UCI con la intervención. Dos cohortes estudios^{19, 20} sugirieron

que el uso de corticosteroides estaba asociado con diseminación viral prolongada, estos estudios fueron de baja calidad.

Figura 2. Mortalidad en pacientes con COVID-19 severo con uso de corticosteroides (Ye Zhikang 2020)¹¹

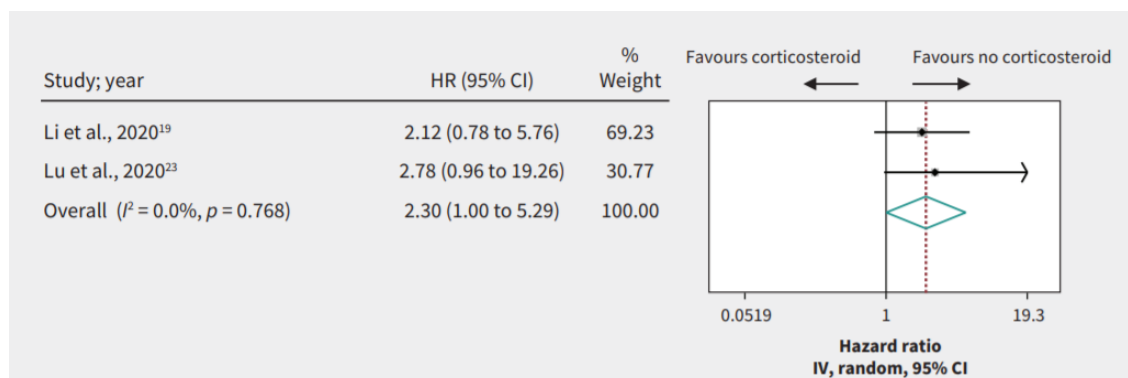


Figura 3. Tabla GRADE de resumen de hallazgos sobre el uso de corticosteroides en pacientes COVID-19 severo (Ye Zhikang 2020)¹¹

Table 3: GRADE summary of findings: corticosteroids in patients with severe COVID-19, based on direct evidence from observational studies of patients with severe COVID-19					
Outcomes	Relative effects	Absolute effect estimates		Quality of evidence	Plain language summary
		Baseline risk for control group,* %	Difference (95% CI), %		
Mortality	HR 2.30 (95% CI 1.00 to 5.29) Based on data from 331 patients with severe COVID-19 in 2 observational studies ^{19,23}	10.4	11.9 (0 to 33.7)	Very low (serious imprecision†)	We are very uncertain of the effect of corticosteroids on mortality

Note: CI = confidence interval, COVID-19 = coronavirus disease 2019, GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, HR = hazard ratio.
 *Baseline risk from a study of the patients with severe COVID-19 without corticosteroids use.²
 †Observational study started at low quality of evidence. We rated down 1 level owing to serious imprecision (wide CI).

Estudios observacionales

Fueron identificados 2 estudios observacionales que respondían a la pregunta ^{12, 13}, un estudio ¹² se encontraba incluido en la RS y MA de Ye Zhikang 2020.

Wu et al 2020¹³, desarrollaron un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio o clínicamente para COVID-19 en estado grave (1514) y crítico (249) en el Hospital Wuhan Hankou y el Hospital N° Seis de Wuhan, China. El estudio reporta que el 35.1% de los pacientes graves (531) y el 63.9 % de los pacientes críticos recibieron corticosteroides. Los casos graves fueron definidos como aquellos que necesitaron oxigenoterapia y los casos críticos aquellos que requirieron ventilación mecánica

Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

Actualización al 05 de junio de 2020
 Serie Revisiones Rápidas N° 15-2020
 Página 17 de 31

o admisión a UCI o Shock durante la hospitalización. Los pacientes recibieron corticosteroides (hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona) por vía intravenosa. En relación al tiempo de inicio con corticoides al comparar los casos severos con los casos críticos, el 67.6% vs 79.9% recibió corticoides antes de las 24 horas, 10.5% vs 4.4.% entre las 24- 48 horas, 7.2% vs 3.8% entre las 48-72 horas y el 14. 7% vs 11.9% en un tiempo mayor a las 72 horas.

El estudio¹³ reporta que, al evaluar el desenlace de mortalidad hospitalaria, el uso de corticoides sistémicos no demostró beneficio en su reducción tanto en el grupo de casos graves (HR = 1.77, IC 95%: 1.08-2.89, p = 0.023), como en el grupo de los casos críticos (HR = 2.07, IC 95%: 1.08-3.98, p = 0,028). Al analizar los datos mediante un modelo de Cox multivariable, tampoco reportó beneficios para este desenlace en ninguno de los grupos (casos severos: HR 2.83, IC 95%: 1.72 - 4.64; casos críticos: HR 3.02, IC 95%: 1.59 - 5.73).

Ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) ²¹

Un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad de Oxford, tiene 11.500 pacientes enrolados actualmente provenientes de 175 hospitales del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. El estudio evalúa una serie de opciones de tratamiento para COVID-19, divididos en dos grupos de aleatorización, Parte A: sin tratamiento adicional, Lopinavir-ritonavir, dosis bajas de corticoides, hidroxiclороquina y azitromicina, Parte B: sin tratamiento adicional o plasma convaleciente. Una segunda fase de aleatorización en pacientes con COVID progresivo (hipoxia y estado de inflamación progresiva) que pueden ser asignados al brazo sin tratamiento adicional o a tocilizumab.

El 8 de junio del 2020 se detuvo el enrolamiento para el brazo de dexametasona debido a que se había completado el número de sujetos suficiente, el 16 de junio del 2020 anuncian²² que al analizar el uso de dexametasona 6mg/día (V.O o I.V) por 10 días (104 pacientes) comparado con el grupo de tratamiento habitual (4321 pacientes), el uso de dexametasona disminuyó la mortalidad en un tercio de pacientes en ventilación mecánica (RR: 0,65 IC 95%: 0,48 a 0,88; p = 0,0003) y en un quinto en aquellos pacientes que solo recibieron oxígeno (RR: 0,80 IC 95% 0,67 a 0,96 ; p = 0,0021), no encontraron beneficios en el grupo de pacientes que no requirieron soporte ventilatorio (RR: 1.22, IC 95% 0.86 a 1.75; p = 0.14)²². Esos resultados son preliminares publicados en la pagina web oficial del estudio, los

investigadores refieren que se encuentran trabajando en la publicación oficial de los resultados completos.

V. CONCLUSIONES

1. Se identificó una revisión sistemática de alta confianza que incluyó un estudio para COVID-19 con SDRA y 5 estudios para COVID-19 sin SDRA de calidad baja a muy baja, además una cohorte retrospectiva sobre el uso de corticosteroides en pacientes severos y críticos.
2. Una RS sugiere que podría existir un beneficio en la disminución de la mortalidad en el uso de corticosteroides comparado con su no uso en los casos COVID-19 con SDRA. Mientras que para los casos COVID-19 severo sin SDRA el beneficio es incierto, basado en evidencia de muy baja calidad en ambos casos.
3. La evidencia proveniente de un estudio observacional sugiere que en pacientes con cuadro clínico severo y crítico, no existiría beneficio al administrar corticosteroides, el efecto no vario al ser ajustado por otras variables.
4. La evidencia acerca de beneficio real con el uso de corticosteroides en los casos severos es incierta y con serias debilidades metodológicas.
5. El ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) de la Universidad de Oxford, evalúa una serie de tratamientos potenciales para COVID-19, incluyendo las dosis bajas de dexametasona, el 16 de junio de 2020, publicó una declaración de sus investigadores principales, donde mencionan que en una evaluación preliminar de resultados el uso de dexametasona redujo la mortalidad a 28 días con una tendencia mayor en pacientes que requieren uso de ventilación mecánica. Aunque, no encontraron beneficio en pacientes que no requirieron de oxígeno, cabe resaltar que todos los pacientes estudiados se encontraban hospitalizados.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Karen Huamán formuló la estrategia de búsqueda, realizó la selección de los estudios incluidos y extracción de datos, síntesis de evidencia, evaluación de calidad y redacción de la versión inicial del documento. Nora Reyes revisó y aprobó la versión final de la revisión rápida.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. el 15 de febrero de 2020;395(10223):497–506.
2. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. el 28 de febrero de 2020;
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. el 13 de marzo de 2020;101623.
4. Li, L., Li, R., Wu, Z., Yang, X., Zhao, M., Liu, J. y Chen, D. (2020). Estrategias terapéuticas para pacientes críticos con COVID-19. *Anales de cuidados intensivos*, 10 (1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00661-z>
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de 2017;358:j4008.
6. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. el 18 de octubre de 2011 [citado el 12 de abril de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
7. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 12 de abril de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
8. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.

9. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1311–6.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro.org
11. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 14]. *CMAJ*. 2020;cma.200645. doi:10.1503/cma.200645
12. Dan Wang, Juan Wang, Qunqun Jiang, Juan Yang, Jun Li, Chang Gao, Haiwei Jiang, Lintong Ge, Yongming Liu. No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019 : A Retrospective Cohort Study. *medRxiv* 2020.04.21.20066258; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20066258>. This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.
13. Jianfeng Wu, Jianqiang Huang, Guochao Zhu, Yihao Liu, Han Xiao, Qian Zhou et al. Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *medRxiv* 2020.05.11.20097709; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20097709>. This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.
14. Zhenwei Yang, Jialong Liu, Yunjiao Zhou, Xixian Zhao, Qiu Zhao, Jing Liu. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 81 (2020) e13–e20 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>
15. Veronese, N., Demurtas, J., Yang, L., Tonelli, R., Barbagallo, M., Lopalco, P., Lagolio, E., Celotto, S., Pizzol, D., Zou, L., Tully, M. A., Ilie, P. C., Trott, M., López-Sánchez, G. F., & Smith, L. (2020). Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in medicine*, 7, 170. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170>
16. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; Mar. 13 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
17. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; Apr. 12 [Epub ahead of print]. pii: S0091-6749(20)30495-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
18. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2020
19. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; Apr. 9 [Epub ahead of print]. pii: ciaa351. doi: 10.1093/cid/ciaa351
20. Yan D, Liu X, Zhu Y, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020; Mar. 30. doi: 10.1101/2020.03.22.20040832

21. University of Oxford, Nuffield Department of Population Health. Protocol, RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY) [V6.0 2020-05-14]. ISRCTN50189673. Available: <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v6-0-2020-05-14.pdf>
22. RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY). Anuncio 16 de junio de 2020: “Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19”. Available: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>

X. ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Medline/Pubmed

Fecha de búsqueda desde el 22 de abril de 2020 al 05 de junio de 2020

Nro	Términos	Resultados
1	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR ("2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))))) AND (((((((((((("Glucocorticoids"[Mesh]) OR corticosteroids[Text Word]) OR Methylprednisolone[Text Word]) OR "Methylprednisolone"[Mesh]) OR "Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone[Text Word]) OR ((“glucocorticoid”[Text Word] OR “corticosteroid”[Text Word] OR “steroid”[Text Word])))) OR "pulse steroids"[Text Word]) OR ("Pulse corticosteroid"[Text Word] OR "corticosteroid pulse"[Text Word])) OR "Pulse Therapy, Drug"[Mesh])) AND ("2020/04/22"[PDAT] : "2020/06/05"[PDAT]))	160

Cochrane Library

Fecha de búsqueda desde el 22 de abril de 2020 al 05 de junio de 2020

Estrategia		
"Search Name: COVID corticoides+ anticuerpos monoclonales		
Date Run: 05/06/2020 16:26:59		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	179
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	18
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	137
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	""2019 novel coronavirus""	17
#7	coronavir*	418
#8	coronavirus*	3
#9	""corona virus""	47
#10	""virus corona""	1
#11	""corono virus""	7
#12	""virus corono""	0
#13	hcov*	10
#14	""COVID-19""	559
#15	covid19*	54
#16	""covid 19""	559
#17	""2019-nCoV""	11
#18	cv19*	0
#19	""cv-19""	10

Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

Actualización al 05 de junio de 2020

Serie Revisiones Rápidas N° 15-2020

Página 23 de 31

#20	""cv 19""	10
#21	""n-cov""	16
#22	ncov*	52
#23	""sars-cov-2""	35
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	105
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	294
#26	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	294
#27	""SARS-CoV""	39
#28	""SARS Cov""	39
#29	""sars-coronavirus""	21
#30	""severe acute respiratory syndrome""	243
#31	hcov	9
#32	""mers-cov""	1
#33	""mers cov""	1
#34	""middle east respiratory syndrome""	35
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	
#48	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	4467
#49	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	2695
#50	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	4444
#51	MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees	117
#52	corticosteroids	13622
#53	Methylprednisolone	5432
#54	Dexamethasone	11655
#55	glucocorticoid	3866
#56	corticosteroid	13731
#57	steroid	15961
#58	""pulse steroids""	25
#59	""Pulse corticosteroid""	10
#60	""corticosteroid pulse""	13
#61	#48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60	
#68	#35 AND #61	68
#69	#68 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and Jun 2020	32

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS (<https://bit.ly/2JVcvul>)
Fecha de búsqueda desde el 22 de abril de 2020 al 05 de junio de 2020

Términos	Ítems
tw:((tw:("corticosteroid pulse")) OR (tw:(dexamethasone)) OR (tw:(methylprednisolone))) AND clinical_aspect:("therapy") AND year_cluster:("2020")	6

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS (<https://bit.ly/3aTj8Ju>)
Fecha de búsqueda desde el 22 de abril de 2020 al 05 de junio de 2020

Términos	Ítems
corticosteroid	12

medRxiv

Fecha de búsqueda desde el 22 de abril de 2020 al 05 de junio de 2020

Términos	Ítems
""("COVID-19" OR coronavirus) AND ("corticosteroid pulse" OR Dexamethasone OR Methylprednisolone)"" and posted between "22 Apr, 2020 and 05 Jun, 2020" Seleccionados	124

Google Scholar

Fecha de búsqueda al 05 de junio de 2020

Términos	Ítems
("COVID-19" OR coronavirus OR "sars-cov-2") AND (Methylprednisolone OR Dexamethasone OR "corticosteroid pulse")) Intervalo específico: 2020 Ordenado por relevancia	1760
Revisados los Primeros 400 resultados y se seleccionaron	0

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

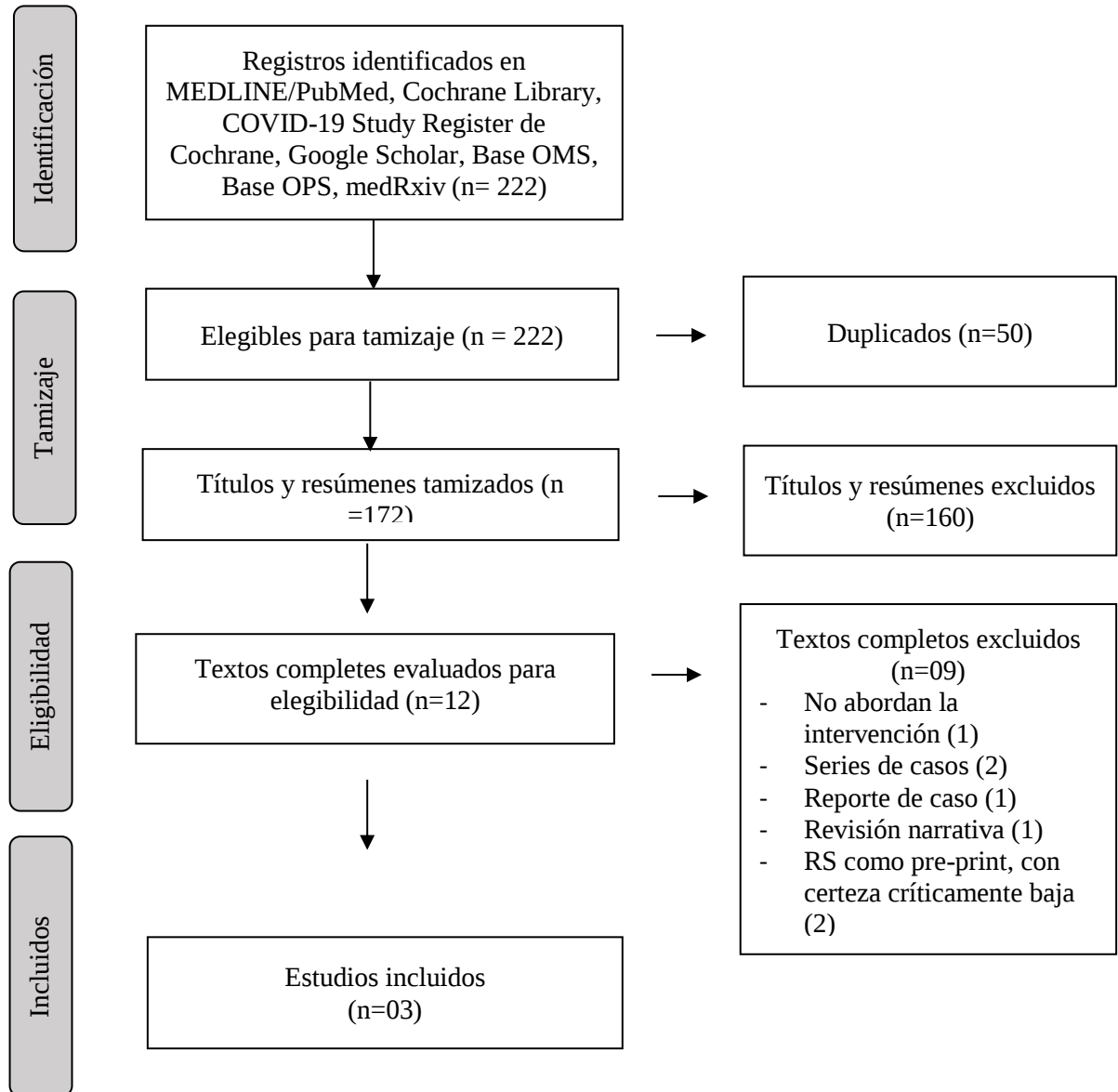


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

ANEXO 3. LISTADO DE ESTUDIOS EXCLUIDOS

Nº	AUTOR	TITULO	FECHA	Motivo de exclusión
1	Fadel, Raef; Morrison, Austin; Vahia, Amit; Smith, Zachary R.; Chaudhry, Zohra; Bhargava, Pallavi; Miller, Joseph; Kenney, Rachel; Alangaden, George; Ramesh, Mayur S.; Force, Henry Ford COVID-19 Management Task;	Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19	2020	no abordan la intervención (uso temprano, ambos grupos recibieron corticoides)
2	Halpin, David M. G.; Singh, Dave; Hadfield, Ruth M.;	Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective.	2020	revisión narrativa
3	Li, Huan; Chen, Chongxiang; Hu, Fang; Wang, Jiaojiao; Zhao, Qingyu; Gale, Robert Peter; Liang, Yang;	Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis.	2020	AMSTAR 2 críticamente bajo
4	Wang, Yin; Jiang, Weiwei; He, Qi; Wang, Cheng; Wang, Baoju; Zhou, Pan; Dong, Nianguo; Tong, Qiaoxia;	A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with	2020	carta a editor
5	Veronese, Nicola; Demurtas, Jacopo; Yang, Lin; Tonelli, Roberto; Barbagallo, Mario; Lopalco, Pierluigi; Lagolio, Erik; Celotto, Stefano; Pizzol, Damiano; Zou, Liye; Tully, Mark A.; Ilie, Petre Cristian; Trott, Mike; López-Sánchez, Guillermo F.; Smith, Lee;	Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature.	2020	AMSTAR 2 críticamente bajo
6	Zhagn, Sheng; Li, Danping; Chen, Huazhong; Zheng, Dan; Zhou, Yiping; Chen, Baoguo; Shi, Weiwu; Lin, Ronghai;	[Dynamic inflammatory response in a critically ill COVID-19 patient treated with corticosteroids].	2020	artículo en chino, reporte de caso

7	Gong, Yuan; Guan, Li; Jin, Zhu; Chen, Shixiong; Xiang, Guangming; Gao, Baoan	Effects of methylprednisolone use on viral genomic nucleic acid negative conversion and CT imaging lesion absorption in COVID-19 patients under 50 years old.	2020	serie de casos
8	Goursaud, Suzanne; Descamps, Richard; Daubin, Cédric; du Cheyron, Damien; Valette, Xavier;	Corticosteroid use in selected patients with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19.	2020	carta al editor
9	Liu, Jing; Zheng, Xiaobin; Huang, Yiying; Shan, Hong; Huang, Jin	Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19.	2020	serie de casos

ANEXO 4. CALIDAD METODOLÓGICA DE REVISIONES SISTEMATICAS (AMSTAR 2)

Criterios	LiHuan 2020	Veronese 2020	Ye Zhikang 2020
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	SI	SI	SI
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	NO	NO	SI
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	SI	NO	SI
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	SI PARCIAL	SI PARCIAL	SI
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	SI	NO	SI
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	NO	SI	Si
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	NO	NO	SI, PARCIAL
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	SI PARCIAL	SI	SI, PARCIAL
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	SI PARCIAL	NO	SI
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	NO	NO	NO
11. Si realizaron un meta-análisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	SI	NO	SI
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	NO	NO	SI

Uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

*Actualización al 05 de junio de 2020
Serie Revisiones Rápidas N° 15-2020
Página 29 de 31*

13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	NO	NO	SI
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	NO	NO	SI
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	SI	NO	SI*
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	SI	SI	SI
Puntaje	10/16	6/16	15/16
Confianza General	CRITICAMENTE BAJA	CRITICAMENTE BAJA	ALTA

Valoración de la Confianza General	
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.
Media	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja conanza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles
Críticamente baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es confiable

***Se contacto a los autores para responder a la pregunta**

ANEXO 5. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios incluidos en RS para COVID-19 usando Newcastle–Ottawa Scale reportado por Zhikang Ye et al 2020¹¹

a) Estudios COVID-19 con ARDS

ESTUDIO	Wu 2020
DE LA EXPOSICION DE LA COHORTE	bajo
EVALUACIÓN DE LA EXPOSICION	Probablemente bajo
DESENLACE NO PRESENTADO AL INICIO	bajo
AJUSTE	Probablemente bajo
EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS	Probablemente bajo
EVALUACIÓN DEL DESENLACE	Bajo
SEGUIMIENTO ADECUADO	Bajo
CO-INTERVENCIÓN SIMILAR	Probablemente bajo

b) Estudios COVID-19 sin ARDS

Estudio	Li 2020	Lu 2020	Wang 2020	Xu 2020	Yan 2020
De la exposicion de la cohort	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Evaluación de la exposicion	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Desenlace no presentado al inicio	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ajuste	Probablemente bajo	Probablemente bajo	Probablemente alto	Probablemente bajo	Probablemente alto
Evaluación de factores pronósticos	Probablemente bajo	Probablemente bajo	Probablemente bajo	Probablemente bajo	Probablemente bajo
Evaluación del desenlace	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Seguimiento adecuado	Probablemente bajo	Probablemente bajo	Probablemente bajo	Probablemente bajo	Probablemente bajo
Co-intervención similar	Probablemente alto	Probablemente alto	Probablemente alto	Probablemente alto	Probablemente alto